

報告番号	乙栄 第 94 号
論文内容要旨	
氏 名	松尾 明
題 目	<p>The utility of the phosphate binder, ferric citrate hydrate (JTT-751), about phosphorus absorption-reducing effect in normal rats</p> <p>(正常ラットにおけるリン吸収抑制作用を指標にしたリン吸着薬・クエン酸第二鉄水和物 (JTT-751) の有用性評価)</p>
<p>高リン血症は、慢性腎臓病（CKD）患者の心血管疾患による死亡率の高さに寄与する動脈石灰化の危険因子である。高リン血症を是正するためには、腸管からのリン吸収を制限しなければならないため、リン吸着薬の服薬が必要となる。炭酸カルシウムは古くから使用されているが、高カルシウム血症の発症に加え、体内（特に血管）へのカルシウムの貯留を引き起こして異所性石灰化を誘発する可能性があるため、その投与量は制限される。炭酸ランタンも最近開発されたが、長期的使用に伴う蓄積による骨などの器官への影響が懸念されている。</p> <p>クエン酸第二鉄は、食品添加物として用いられる汎用性の高い物質で、臨床で用いた場合に血中リン低下作用を発揮することが報告された。我々は、食品添加物としてのクエン酸第二鉄の特性に改良を加え、従来のクエン酸第二鉄と比べて比表面積が大きく、結果的に溶解速度が速いという性質を有するJTT-751を開発した。さらに、本薬剤の一部の鉄が吸収されることで鉄が補充され、貧血を改善して静注鉄剤の使用量を減少させることも期待される。これまでに、JTT-751は、透析患者及び保存期CKD 患者において重篤な副作用を引き起こすことなく、比較的低用量で優れた血中リン低下作用を有する事を明らかにした。さらに、我々は、正常ラットを用いてJTT-751が消化管内でリン酸と結合することによって、糞中リン排泄を増加させ、その結果、消化管におけるリン吸収量及び尿中リン排泄量を抑制することを報告した。</p> <p>本研究では、JTT-751の炭酸カルシウムとの併用可能性を検討するため、正常ラットを用いて、炭酸カルシウムのリン吸収抑制作用に対するJTT-751の併用効果を検討した。また、長期間使用における服薬コンプライアンスを維持し副作用を回避するためには、より低い有効用量のリン吸着薬が必要とされているとの背景から、本研究では、正常ラットを用いて、炭酸カルシウム、炭酸ランタン、JTT-751間で、リン吸収抑制作用を比較検討した。正常ラットに、1%炭酸カルシウム、1%JTT-751、あるいは1%JTT-751+1%炭酸カルシウムを7日間混餌投与した。各群間で、摂餌量、尿中クレアチニン排泄量、血清クレアチニン濃度に差はなかった。1%炭酸カルシウムと1%JTT-751は共に単独投与で尿中リン排泄量を減少させたが、併</p>	

用投与では、各単独投与に対して上乗せ効果を示した。また、併用投与群は各単独投与群に比較して、糞中リン排泄量が多く血清リン濃度が低かった。この時、カルシウム代謝、鉄代謝関連パラメータに明らかな影響を及ぼすことはなかった。次に、正常ラットに、0.3%、1%又は3%の炭酸ランタン、あるいは2.3%JTT-751を7日間混餌投与した。各群間で、摂餌量、尿中クレアチニン排泄量、血清クレアチニン濃度に差はなかった。3%炭酸ランタン及び2.3%JTT-751は尿中リン排泄量を減少させた。最後に、これら試験結果を用いて化合物投与量あたりの尿中リン排泄量の減少量を比較したところ、JTT-751による減少は炭酸カルシウムと同等であり、炭酸ランタンを上回っていた。

以上より、JTT-751は、カルシウム代謝や鉄代謝に影響を及ぼすことなく炭酸カルシウムのリン吸収抑制作用への上乗せ効果を示し、他の既存のリン吸着薬と同等あるいはそれ以上のリン吸収抑制作用を有していた。

論文審査の結果の要旨

報告番号	乙栄第 94 号 氏名 松尾 明
審査委員	主査 竹谷 豊 副査 阪上 浩 副査 酒井 徹

題 目 The utility of the phosphate binder, ferric citrate hydrate (JTT-751), about phosphorus absorption-reducing effect in normal rats

(正常ラットにおけるリン吸収抑制作用を指標にしたリン吸着薬・クエン酸第二鉄水和物 (JTT-751) の有用性評価)

著 者 Akira Matsuo, Akio Iida, Minako Tanimoto, Mutsuyoshi Matsushita, Ken-ichi Miyamoto

2014年9月発行 Renal Failure 第36巻第8号1291-1297ページに発表済

要 旨

高リン血症は、慢性腎臓病 (CKD) 患者の心血管疾患による死亡率の高さに寄与する動脈石灰化の危険因子である。高リン血症を是正するためには、腸管からのリン吸収を制限しなければならないため、リン吸着薬の服薬が必要となる。炭酸カルシウムは古くから使用されているが、高カルシウム血症の発症に加え、体内、特に血管へのカルシウムの貯留を引き起こして異所性石灰化を誘発する可能性があるため、その投与量は制限される。炭酸ランタンも最近開発されたが、長期的使用に伴う蓄積による骨などの器官への影響が懸念されている。

クエン酸第二鉄は、食品添加物として用いられる汎用性の高い物質で、臨床で用いた場合に血中リン低下作用を発揮することが報告された。筆者らは、食品添加物としてのクエン酸第二鉄の特性に改良を加え、従来のクエン酸

第二鉄と比べて比表面積が大きく、結果的に溶解速度が速いという性質を有するJTT-751を開発した。さらに、本薬剤の一部の鉄が吸収されることで鉄が補充され、貧血を改善して静注鉄剤の使用量を減少させることも期待される。これまでに、JTT-751は、透析患者及び保存期CKD患者において重篤な副作用を引き起こすことなく、比較的低用量で優れた血中リン低下作用を有することを明らかにした。さらに、筆者らは、正常ラットを用いて検討を行ったところ、JTT-751が消化管内でリン酸と結合することによって、糞中リン排泄を増加させ、その結果、消化管におけるリン吸収量及び尿中リン排泄量を抑制することを報告した。

本研究では、JTT-751の炭酸カルシウムとの併用可能性を検討するため、正常ラットを用いて、炭酸カルシウムのリン吸収抑制作用に対するJTT-751の併用効果を検討した。また、長期間使用における服薬コンプライアンスを維持し副作用を回避するためには、より低い有効用量のリン吸着薬が必要とされているとの背景から、本研究では、正常ラットを用いて、炭酸カルシウム、炭酸ランタン、JTT-751間で、リン吸収抑制作用を比較検討した。正常ラットに、1%炭酸カルシウム、1%JTT-751、あるいは1%JTT-751+1%炭酸カルシウムを7日間混餌投与した。各群間で、摂餌量、尿中クレアチニン排泄量、血清クレアチニン濃度に差はなかった。1%炭酸カルシウムと1%JTT-751は共に単独投与で尿中リン排泄量を減少させたが、併用投与では、各単独投与に対して上乗せ効果を示した。また、併用投与群は各単独投与群に比較して、糞中リン排泄量が増加し、逆に血清リン濃度をより低下させた。さらに、併用投与群ではカルシウム代謝、鉄代謝関連パラメータに明らかな影響は観察されなかった。次に、正常ラットに、0.3%、1%又は3%の炭酸ランタン、あるいは2.3%JTT-751を7日間混餌投与した。各群間で、摂餌量、尿中クレアチニン排泄量、血清クレアチニン濃度に差はなかった。また、3%炭酸ランタン及び2.3%JTT-751は尿中リン排泄量を減少させた。最後に、各種化合物投与量あたりの尿中リン排泄量の減少量を比較したところ、JTT-751による減少は炭酸カルシウムと同等であり、炭酸ランタンを上回っていた。以上より、JTT-751は、カルシウム代謝や鉄代謝に影響を及ぼすことなく炭酸カルシウムのリン吸収抑制作用への上乗せ効果を示し、他の既存のリン吸着薬と同等あるいはそれ以上のリン吸収抑制作用を有していた。

本研究は、CKDモデルにおけるリン代謝異常の改善においてクエン酸第二鉄の有効性を明らかにしたものであり、リン管理において新しい選択薬が加わることが期待されたことから、博士(栄養学)に値すると判定した。